

ESCENARIO 6

Hombre, de 77 años. HBP, DM tipo 2, HTA, Dislipemia, Ca Basocelular, . No antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz ni de diabetes.. Está viudo, tiene dos hijos, que acuden irregularmente a visitarle.

Tratamiento previo: Metformina 1000 mg en el desayuno y 1000 mg en la cena

Acude a consulta para revisión de su Diabetes.

Análisis con los siguientes resultados: Glucemia basal 227 mg/dl, Colesterol total: 234 mg/dl y triglicéridos: 182 mg/dl.

En la exploración presenta los siguientes datos: IMC 28 y presión arterial: 174/68 mmHg.

Función renal: Filtrado Glom: 52 ml/m (MDRD).

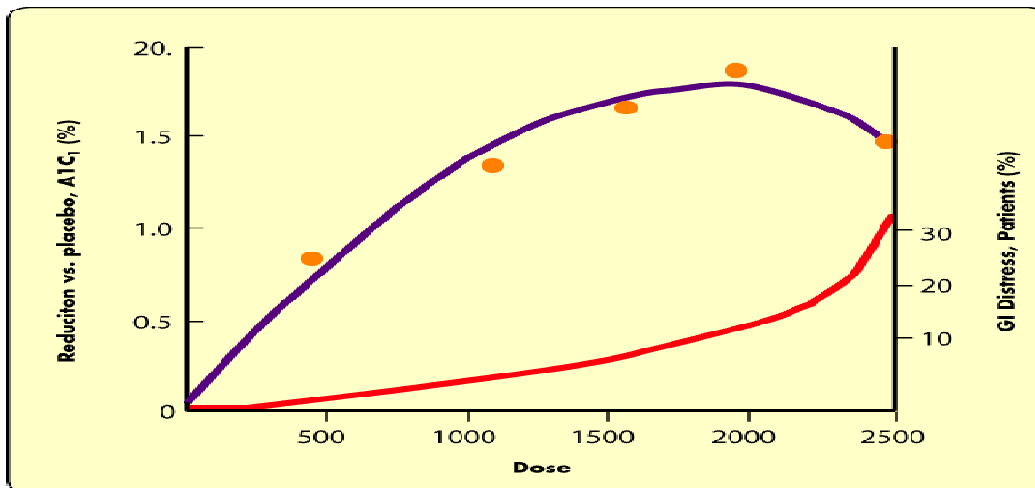
Pregunta: ¿Qué actitud terapéutica adoptaría?

1. Aumentar dosis de metformina.
2. Añadir sulfonilurea
3. Añadir iDPP 4
4. Seguiría igual.

Respuestas razonadas

1. Aumentar dosis de metformina.

La relación entre dosis de metformina, efecto sobre la reducción de la A1c y la aparición de efectos secundarios aconseja utilizar 2000 mg diarios de metformina.



2. Añadir sulfonilurea.

Está reconocida la indicación de la **metformina** como fármaco de elección en el primer escalón en el paciente con diabetes tipo 2 (DM2) tratado con fármacos. Como segunda elección, existen varias opciones, aconsejando adaptar nuestra elección al perfil del paciente.

Sulfonilureas. Indicadas en monoterapia en caso de intolerancia a metformina o añadida a ésta si existe un control glucémico deficiente. Reducen la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en 1.5 %. La glibenclamida es la más potente, estando contraindicada en insuficiencia renal. Su principal efecto secundario es la hipoglucemia debida a su potencia y larga vida media, riesgo que se reduce con las sulfonilureas de segunda generación (gliclazida, glimepirida), consideradas de uso preferente, ya que además no están contraindicadas en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/minuto).

Cano-Pérez J.F, Franch J. RedGDps de España. Guía de diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5 ed. Barcelona: Elsevier; 2011

Mediavilla Bravo J.J. y miembros del grupo de trabajo de Diabetes Mellitus de Semergen. Guías Clínicas. Diabetes tipo 2. SEMERGEN. Plusmedical Alianza, A.I.E.; Badalona; 2011

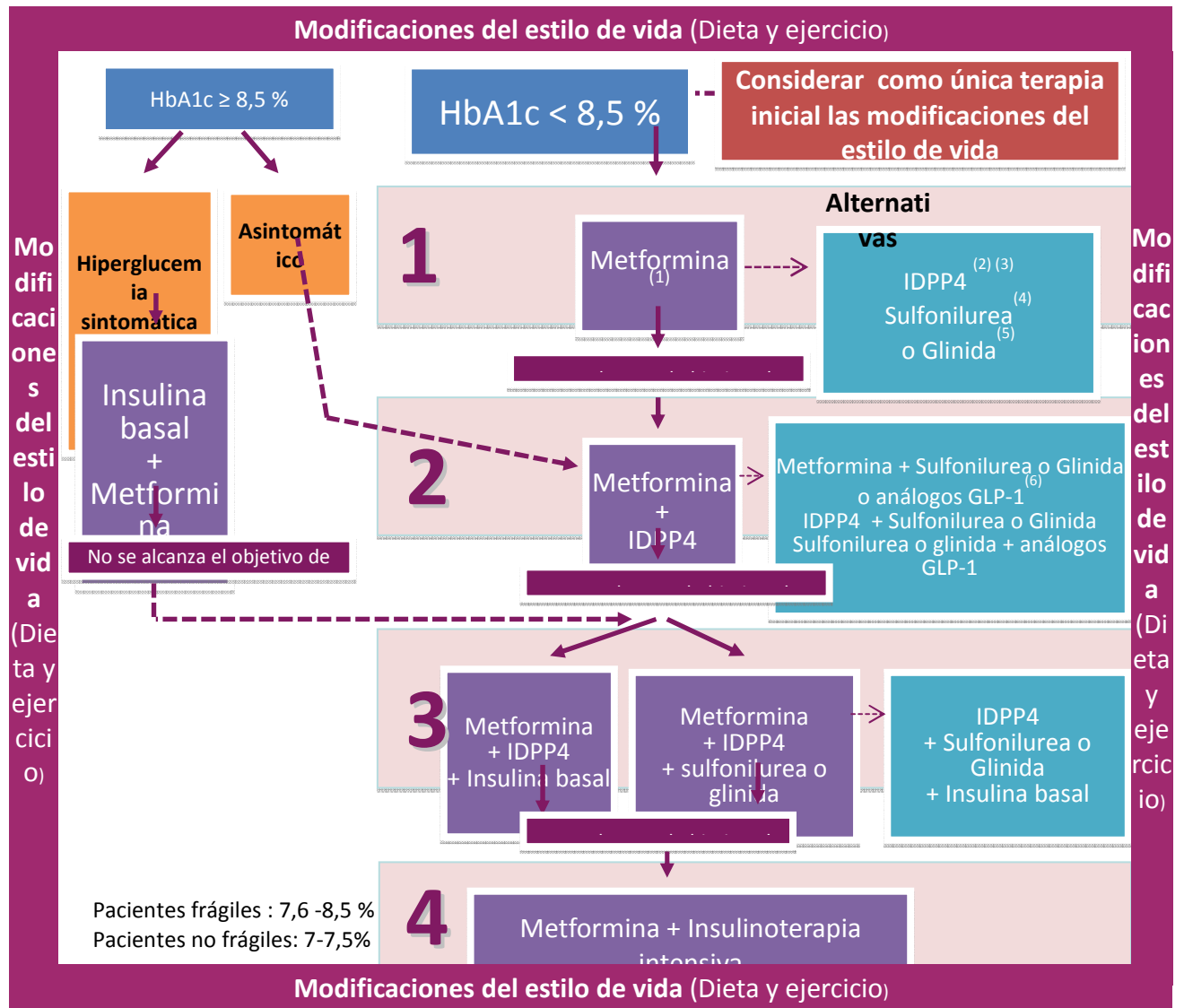
Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento

farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Semergen: 2011;37 Supl 2: 74-82.

Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso: Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Av Diabet.2010; 26:331-8.

Boren S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh Hc, Maripoulos S y cols. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med.2007; 147:386-99

3. Añadir iDPP4.



Está reconocida la indicación de la **metformina** como fármaco de elección en el primer escalón en el paciente con diabetes tipo 2 (DM2) tratado con fármacos. Como segunda elección, existen varias opciones, aconsejando adaptar nuestra elección al perfil del paciente.

Inhibidores de la DPP-4: Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina. Se ha autorizado su uso en monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes en diabetes mellitus tipo 2. En la tabla 1 puede apreciarse cuáles están autorizadas en monoterapia, terapia combinada (doble o triple terapia) y en combinación con insulina. Reducen las cifras de HbA1c en 0,6-0,9 % y no producen hipoglucemias. Existen combinaciones a dosis fijas con metformina. Se desconocen sus resultados en la morbimortalidad de la diabetes y su seguridad respecto a la función inmunitaria a largo plazo.

	Monoterapia	Metformina	Sulfonilureas	Glitazonas	Triple terapia	Insulina
Sitagliptina	x	x	x	x	x	x
Vildagliptina		x	x	x		x
Saxagliptina		x	x	x		x
Linagliptina	x	x	x		x	

Tabla. 1. Indicaciones de los inhibidores de la DPP4. Fuente: Elaboración propia basada en las fichas técnicas

Ventajas de los iDPP4

- Eficacia en el control glucémico en monoterapia y en tratamiento combinado.
- Efecto neutro sobre la ganancia ponderal.
- Ausencia/bajo riesgo de hipoglucemia.
- Menor necesidad de determinación de glucemia capilar.
- Terapia de fácil administración (vía oral) (terapia combinada en un solo fármaco).
- Administración independiente de las ingestas.

- Ausencia de efectos secundarios significativos.
- Uso en insuficiencia renal.
- No metabolización por el citocromo P-CYP-450 (escasa interacción con otros fármacos).
- Efectos específicos sobre la disfunción de las células beta pancreáticas?.

Indicaciones aprobadas para las terapias basadas en incretinas (EMA-AGEMED)

	Sitagliptina ¹	Vildagliptina ²	Saxagliptina ³	Linagliptina ⁴
Modo de administración:	1 al día	2 al día 1 x día (con SU reducción de dosis)	1 al día	1 al día
Monoterapia	✓*	✓*	✗	✓**
Asociado a metformina	✓	✓	✓	✓
Asociado a sulfonilurea	✓	✓	✓	✗
Asociado a glitazonas	✓	✓	✓	✗
Triple terapia con merformina + sulfonilurea	✓	✓	✗	✓
Triple terapia con merformina + glitazonas	✓	✗	✗	✗
Añadido a insulina	✓	✓	✓	✓

* En caso de contraindicación o intolerancia a metformina

** En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal

EMA: Agencia Europea de Medicinas

AGEMED: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

Metformina + 2do ADO

efectos en la A1c, el peso y el riesgo de hipoglucemia

	↓ A1c (%)	Peso (Kg)	Hipogluc. (RR)
SU	0,79	+ 2,06	4,57
Glinidas	0,65	+ 1,77	7,50
Glitazonas	0,85	+ 2,08	-
Inh. α-gluc.	0,64	-	-
Inh. DPP-4	0,78	-	-
Anál. GLP-1	0,97	- 1,75	-

Phung OJ. JAMA 2010;303(14):1410-1418

Ados e Insuficiencia Renal

Cano-Pérez J.F, Franch J. RedGDps de España. Guía de diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5 ed. Barcelona: Elsevier; 2011

Mediavilla Bravo J.J. y miembros del grupo de trabajo de Diabetes Mellitus de Semergen. Guías Clínicas. Diabetes tipo 2. SEMERGEN. Plusmedical Alianza, A.I.E.; Badalona; 2011

Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Semergen. 2011;37 Supl 2: 74-82.

Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso: Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Av Diabet.2010; 26:331-8.

Boren S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh Hc, Maripoulos S y cols. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.*2007; 147:386-99

4. Seguir igual.

Múltiples estudios han demostrado claramente la conveniencia de tratar adecuadamente la diabetes.

En primer lugar, el tratamiento de la diabetes reduce y/o elimina la sintomatología aguda propia de la diabetes mellitus, es decir, la poliuria, la polidipsia y la pérdida de peso, las cuales producen una sintomatología muy molesta para el paciente. Además, la hiperglucemia favorece diversas infecciones (infecciones del tracto urinario, otitis, celulitis), cuya predisposición disminuye cuando los niveles glucémicos se normalizan. Adicionalmente, diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia empeora el pronóstico del paciente hospitalizado y que el tratamiento de la misma (evitando la hipoglucemia iatrogénica) podría mejorar el pronóstico (1).

De forma crónica, el tratamiento de la hiperglucemia ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares. Así, mantener una HbA1c lo más cercana a la normalidad reduce el riesgo de nefropatía, el riesgo de neuropatía y el riesgo de retinopatía. En consecuencia, aquellas personas con un buen control metabólico crónico experimentan menos tasas de insuficiencia renal crónica o diálisis, amputaciones o ceguera (2).

Respecto a las complicaciones macrovasculares, existe en el momento una importante discusión. Así, aunque en estudios observacionales se ha demostrado que por cada reducción del 1% en los niveles de HbA1c se produce un 21% menos de muertes relacionadas con la diabetes y una disminución del 14% en las tasas de infarto de miocardio (3), los resultados obtenidos por tres grandes ensayos clínicos recientes no apoyan la idea de que el tratamiento intensivo glucémico disminuya la aparición de ECV. En estos ensayos (estudios ACCORD, ADVANCE y VADT) se estudió la relación entre el tratamiento glucémico intensivo y la aparición de ECV. Se incluyeron sujetos con DM2 de larga evolución y un alto porcentaje de complicaciones cardiovasculares, los cuales se aleatorizaron a recibir tratamiento intensivo o convencional glucémico. El control glucémico intensivo no ofreció beneficio alguno en cuanto al desarrollo de eventos cardiovasculares; de hecho, en el estudio ACCORD fue mayor la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo (4).

En contraposición a estos resultados, el análisis postintervención del estudio UKPDS, ha demostrado que el control glucémico intensivo, en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, sí produce un beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares mayores a los 10 años de la intervención inicial, a pesar de que al año de finalizar el estudio las cifras de HbA1c en ambos grupos eran idénticas. Estos

resultados han llevado a acuñar el concepto de "memoria metabólica" y remarcar la importancia del estricto control glucémico desde las fases más tempranas de la enfermedad para disminuir la morbimortalidad de origen cardiovascular, aunque para observar dicho beneficio sobre complicaciones cardiovasculares sea preciso un largo seguimiento (5).

1. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32(6):1119-31.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.
4. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes--outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud* 2011; 8(3):432-40.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-89.